

# Primovist

0,25 mmol/ml

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Primovist 0,25 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 0,25 mmol de gadoxetato de sodio (Gd-E0B-DTPA disódico), equivalente a 181,43 mg de gadoxetato de sodio. 1 jeringa precargada con 5,0 ml de solución contiene 907 mg de gadoxetato de sodio. 1 jeringa precargada con 7,5 ml de solución contiene 1361 mg de gadoxetato de sodio. 1 jeringa precargada con 10 ml de solución contiene 1814 mg de gadoxetato de sodio. Excipientes con efecto conocido: 11,7 mg de sodio/ml. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección excipientes.

**3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Líquido claro de incoloro a amarillo pálido, libre de partículas visibles.

## 4. DATOS CLÍNICOS.

**4.1 Indicaciones terapéuticas.** Primovist está indicado para la detección de lesiones hepáticas focales, proporcionando además información para la caracterización de las lesiones, mediante imágenes de Resonancia Magnética (RM) ponderadas en T1. Primovist solo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no se haya podido obtener por resonancia magnética (RM) sin contraste y sólo cuando sean necesarias imágenes de fase retardada. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico mediante administración intravenosa.

**4.2 Posología y forma de administración.** Forma de administración. Primovist es una solución acuosa lista para su uso, que debe ser administrada sin diluir en forma de inyección intravenosa en bolo con una velocidad de flujo de aproximadamente 2 ml/seg. Tras la inyección del medio de contraste se debe lavar la cánula/ vía intravenosa con una solución salina estéril de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml). Posología. Debe utilizarse la dosis más baja que proporcione realce suficiente para fines diagnósticos. La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente y no debe superar la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal indicada en esta sección. La dosis recomendada de Primovist es: Adultos: 0,1 ml por kg de peso corporal de Primovist. Uso repetido: No hay información clínica disponible sobre la utilización repetida de Primovist. Información adicional en poblaciones especiales: Pacientes con insuficiencia renal: El uso de Primovist debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático, a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no pueda obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste. Si el uso de Primovist no puede evitarse, la dosis no debe exceder 0,025 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Primovist no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días. Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario realizar un ajuste de la dosis. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Primovist en pacientes menores de 18 años. Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores): No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada.

**4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección excipientes.

**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad habituales para los procedimientos de Resonancia Magnética, por ej. la exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos. Los procedimientos diagnósticos que implican la utilización de medios de contraste deben realizarse bajo la supervisión de un médico con la formación y conocimientos necesarios del procedimiento a realizar. Después de la inyección se debe mantener al paciente en observación durante al menos 30 minutos, ya que la experiencia con los medios de contraste indica que la mayoría de las reacciones adversas se producen dentro de dicho periodo. Pacientes con insuficiencia renal: **Antes de la administración de Primovist, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.** Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con Primovist, éste debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste. La hemodiálisis poco después de la administración de Primovist puede resultar útil para la eliminación corporal de Primovist. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis. Pacientes de edad avanzada: Dado que la eliminación renal del gadoxetato puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar a los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal. Pacientes con alteraciones cardíacas: Se debe tener precaución cuando se administre Primovist a pacientes con alteraciones cardíacas graves ya que hasta el momento la información disponible es limitada. Primovist no debe ser utilizado en pacientes con una hipotensión no corregida. Primovist debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes: con un síndrome del QT largo congénito conocido o historia familiar de síndrome del QT largo congénito; con arritmias previas conocidas tras la administración de fármacos que prolongan la repolarización cardíaca; que en ese momento están tomando fármacos que prolongan la repolarización cardíaca, como los antiarrítmicos de clase III, (p.ej., amiodarona y sotalolol). Primovist puede causar una prolongación transitoria del intervalo QT en algunos pacientes. Hipersensibilidad: Las reacciones de tipo alérgico, incluido el shock anafiláctico, son acontecimientos que raramente se producen después de la administración de medios de contraste para RM que contienen gadolinio. La mayoría de estas reacciones se producen en la primera media hora tras la administración del medio de contraste. Sin embargo, como sucede con otros medios de contraste de esta clase, en raras ocasiones se pueden producir reacciones retardadas tras horas o días. Es necesario disponer de la medicación adecuada para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, así como preparar la aplicación de medidas de emergencia. El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en los siguientes casos: reacción previa a medios de contraste; antecedentes de asma bronquial; antecedentes de trastornos alérgicos. En pacientes con predisposición alérgica (especialmente aquellos con historia previa de algunas de las condiciones mencionadas anteriormente) la decisión de utilizar Primovist debe realizarse tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más intensas en los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, especialmente en aquellos que padecen asma bronquial. Debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con beta-bloqueantes pueden ser refractarios al tratamiento estándar de las reacciones de hipersensibilidad con beta-agonistas. En caso de observarse reacciones de hipersensibilidad debe suspenderse de inmediato la administración del medio de contraste. Intolerancia local: La administración intramuscular puede producir reacciones de intolerancia local, incluyendo necrosis focal y, por lo tanto, debe evitarse terminantemente. Acumulación en el cuerpo: Tras la administración intravenosa, el gadolinio del gadoxetato de sodio puede acumularse en el cerebro y otros tejidos corporales (huesos, hígado, riñones, piel) y causar aumentos de la intensidad de la señal ponderada en T1 en el cerebro, especialmente en el núcleo dentado, el globo pálido y el tálamo. Estos aumentos son dependientes de la dosis y se desconocen las consecuencias clínicas. No se ha identificado acumulación de gadolinio en el cerebro tras la administración intraarticular. En aquellos pacientes que requieren exploraciones repetidas, deberán valorarse las posibles ventajas diagnósticas de utilizar gadoxetato de sodio frente al potencial depósito de gadolinio en el cerebro y otros tejidos. Excipientes: Este medicamento contiene 11,7 mg de sodio por ml, y la dosis es 0,1 ml/kg de peso corporal. Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Como el transporte del gadoxetato al hígado puede ser mediado por los transportadores OATP, no se puede excluir que los inhibidores potentes del OATP puedan causar interacciones medicamentosas reduciendo el efecto de contraste hepático. Sin embargo, no se han presentado estudios clínicos que avalen esta teoría. Un estudio de interacciones llevado a cabo en sujetos sanos demostró que la co-administración de la eritromicina, no afectó a la eficacia y farmacocinética de Primovist. No se llevaron a cabo estudios adicionales de interacciones clínicas con otros medicamentos. Interferencia a causa de las concentraciones altas de bilirrubina o ferritina en los pacientes: Las concentraciones altas de bilirrubina o ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de Primovist. Interferencia con otras pruebas diagnósticas: La determinación de la concentración sérica de hierro por métodos complejométricos (p. ej. el método de formación de complejos de la ferrocina) puede provocar valores falsos hasta las 24 horas posteriores a la exploración realizada con Primovist, debido al agente formador de complejos libre contenido en la solución del medio de contraste.

**4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: No existen datos sobre la utilización del gadoxetato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida. No debe utilizarse Primovist durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadoxetato. Lactancia: Los medios de contraste de gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas. En dosis

clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de Primovist quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia. Fertilidad: Los estudios realizados con animales no indican alteración de la fertilidad.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No procede.

**4.8 Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad global de Primovist está basado en datos de ensayos clínicos en más de 1.900 pacientes, y de seguimiento post-comercialización. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ( $\geq 0,5\%$ ) en pacientes recibiendo Primovist son náuseas, cefalea, sensación de calor, aumento de la presión arterial, lumbalgia y mareos. El efecto adverso más serio en pacientes recibiendo Primovist es el shock anafiláctico. En raras ocasiones se han observado reacciones alérgicas retardadas (tras horas o días). La mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias y de intensidad leve a moderada. Lista tabulada de reacciones adversas: Las reacciones adversas observadas con Primovist están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas de acuerdo con la Clasificación de Sistemas de Órganos (MedDRA versión 12.1). Para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados se utiliza el término MedDRA más apropiado. Las reacciones adversas obtenidas de ensayos clínicos están clasificadas de acuerdo a sus frecuencias. Los grupos de frecuencias están definidos de acuerdo con el siguiente convenio: frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ . Las reacciones adversas identificadas únicamente durante el seguimiento post-comercialización, y para las cuales no se ha podido estimar ninguna frecuencia, se listan bajo la frecuencia "no conocida". En cada uno de los grupos de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización en pacientes tratados con Primovist.**

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS DEL SISTEMA (MedDRA)	FRECUENTES	POCO FRECUENTES	RARAS	FRECUENCIA NO CONOCIDA
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides (p. ej. shock*, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos, palidez)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Mareos Disgeusia Parestesia Parosmia	Temblo Acatisia	Agitación
Trastornos cardíacos			Bloqueo de rama Palpitaciones	Taquicardia
Trastornos vasculares		Aumento de la presión arterial Rubefacción		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Trastornos respiratorios (Disnea*, Distrés respiratorio)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Sequedad de boca	Molestias en la boca Hipersecreción salivar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito**	Exantema máculo-papular Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos)*** Sensación de calor Escalofríos Fatiga Sensibilidad anormal	Incomodidad Malestar	

\* Se han notificado casos fatales o que han puesto en peligro la vida. Estas notificaciones se obtuvieron a partir de experiencia post-comercialización.

\*\* Prurito (prurito generalizado, prurito ocular).

\*\*\* Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos) incluye los siguientes términos: Extravasación en el lugar de inyección, sensación de calor en el lugar de inyección, sensación de frío en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección.

Descripción de algunas reacciones alérgicas: En los ensayos clínicos se ha informado de alteraciones en valores de laboratorio tales como aumento del hierro sérico, aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas hepáticas, disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa, leucocituria, hiperglucemia, aumento de la albúmina en orina, hiponatremia, aumento del fosfato inorgánico, disminución de las proteínas en suero, leucocitosis, hipopotasemia, y aumento de la LDH. Durante los ensayos clínicos se monitorizó el ECG de forma habitual, observándose una prolongación transitoria del intervalo QT en algunos pacientes sin ningún acontecimiento adverso clínico asociado. Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con otros medios de contraste de gadolinio. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

**4.9 Sobredosis:** No se ha informado de casos de sobredosis y no se ha caracterizado ningún síntoma. Dosis únicas de Primovist altas de hasta 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) de peso corporal fueron bien toleradas. En ensayos clínicos con un número limitado de pacientes se probó una dosis de 2,0 ml/kg de peso corporal (0,5 mmol/kg) y se observó que en estos pacientes se produjeron acontecimientos adversos con mayor frecuencia pero no se observaron reacciones adversas nuevas. En caso de administración de una sobredosis accidentalmente, se debe realizar una observación minuciosa del paciente incluyendo monitorización cardíaca. En estos casos es posible que se produzca una prolongación del intervalo QT. Primovist puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

## 5. DATOS FARMACÉUTICOS.

**5.1 Lista de excipientes:** Caloxetato trisódico, ácido clorhídrico (para ajustar el pH), hidróxido de sodio (para ajustar el pH), trometamol, agua para preparaciones inyectables.

**5.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

**5.3 Periodo de validez:** 5 años (jeringa precargada de vidrio), 3 años (jeringa precargada de plástico). Este medicamento debe ser usado inmediatamente tras su apertura.

**5.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

**5.5 Naturaleza y contenido del envase:** Jeringas de vidrio: Jeringas precargadas de 10 ml compuestas por un cilindro de vidrio siliconizado incoloro tipo I de la Ph. Eur., un tapón del émbolo de elastómero de clorobutilo siliconizado, una tapa del extremo (capuchón) de goma de elastómero de clorobutilo, un adaptador *Luer Lock* de polisulfona y un tapón de seguridad de polipropileno. Jeringas de plástico: jeringas precargadas de 10 ml compuestas por un cilindro de plástico de polímero cicloolefínico incoloro con un tapón de elastómero termoplástico, cerrado con un émbolo de bromobutilo siliconizado.

**5.6 Instrucciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Inspección: Este medicamento se suministra como una solución clara, incolora o de color amarillo pálido. Debe ser inspeccionada visualmente antes de ser utilizada. Primovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso. Manipulación: La jeringa precargada debe extraerse del envase y prepararse para la inyección inmediatamente antes de la exploración. Se debería separar la tapa del extremo (capuchón) de la jeringa precargada inmediatamente antes del uso. Eliminación: La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. La etiqueta separable de la jeringa precargada debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debería registrarse la dosis utilizada. En el caso que se utilicen registros electrónicos de pacientes, deben introducirse en los mismos el nombre del producto, el número de lote y la dosis administrada.

**6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bayer Hispania, S.L. Avda. Baix Llobregat, 3-5 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) España. Primovist, 0,25 mmol/ml, solución inyectable en jeringa precargada, 10 ml; PVL: 175 €. PVP (IVA 4): 229,75 €.

**7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 66.648.

**8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 03/Marzo/2005. Fecha de la última renovación: 26/Marzo/2014.

**9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 11/2017. Para mayor información consulte la ficha técnica completa en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

---